

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	後 藤 信 一
------	-------	---	-----	---------

主 論 文 題 名

Quantitative imaging mass spectroscopy reveals roles of heme oxygenase-2 for protecting against transhemispheric diaschisis in the brain ischemia

(定量的質量イメージングにより明らかにされた虚血脳半球対側の代謝変動とヘムオキシゲナーゼ2による保護効果)

(内 容 の 要 旨)

分子状酸素とヘムを基質として一酸化炭素 (CO) と Biliverdin を生成する酵素である Heme oxygenase-2 (HO-2) は脳では主にニューロンに発現している。低酸素暴露により酸素濃度が低下すると、HO-2 による CO 生成が低下する。このため、脳においては低酸素時に CO による Cystathionine beta synthase (CBS) の阻害が解除され、CBS が生成する硫化水素が増加して血管拡張を起こすことが明らかにされた。本研究では、脳梗塞時に HO-2 が脳代謝の恒常性維持にどのような役割を果たすかを検証した。

まず、HO-2 の正常酸素環境での微小循環血流に対する影響を見るために 2 光子レーザー顕微鏡を用いて野生型マウスと HO-2-null マウスの前毛細血管細小血管の血管系および血流速度を比較した。さらに、Capillary electrophoresis mass spectrometry (CE-MS) によるメタボローム解析により、中心炭素経路の中間代謝物の挙動を凍結脳組織で分析し、野生型マウスと HO2-null マウスにおいて比較検討を行った。次に脳虚血に対する HO-2 の影響を見るために、中大脳動脈を 60 分閉塞したマウスで、CE-MS を用いて低分子代謝物を測定するとともに In-situ freezing 法を用いて脳を瞬間凍結し、摘出された脳の冠状断切片をもちいて定量的質量イメージングを実施し、部位特異的な低分子代謝物の変化を解析した。

正常酸素状態では、HO-2-null マウスにおいて前毛細血管細小血管における、血流速度が上昇していた。さらに、メタボローム解析による代謝物の定量解析では HO-2-null マウスにおいて糖代謝および、グルタミン酸産生経路の中間代謝物が上昇しており、代謝要求の増大による血流上昇が示唆された。局所的脳虚血に対する応答として、HO-2-null マウスでは、病側のみならず、反対側の脳半球でも ATP および Energy charge (EC) の低下を認めた。定量的代謝物イメージングを用いた部位特異的解析では、HO-2-null マウスに置いて虚血コアのサイズ増大をみとめペナンプラ領域や対側脳半球の大脳皮質においても、ATP, EC の低下および Lactate の上昇を認めた。これらの結果から、HO-2 は局所虚血で、病側のエネルギー代謝に対して保護的に働くのみならず、対側半球に起こるエネルギー代謝異常に対しても保護的に働いていることが示唆された。

以上の成績から HO-2 は脳虚血において病側のみならず、対側の恒常性維持に必要であることが明らかになった。